Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Der Einfluß der Vorbehandlung mit Persantin auf Überlebenszeit, Adeninnucleotid-, Glykogen- und Milchsäuregehalt des isolierten Kaninchenherzens

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Axel Thiel

1965

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Der Einfluß der Vorbehandlung mit Persantin auf Überlebenszeit, Adeninnucleotid-, Glykogen- und Milchsäuregehalt des isolierten Kaninchenherzens

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt
von
Axel Thiel

aus Kohlfurt / Kr. Görlitz

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Referent: Priv.Doz. Dr. med. Bernnard Hölscher

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Herken

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 7. Mai 1965

Das im Jahre 1951 von FISCHER und ROCH synthetisierte 2,6-Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin ist auf Grund seiner coronarerweiternden Wirkung (KADATZ, HOCKERTS und BÖGELMANN, KIESE et al., BRETTSCHNEIDER et al., GEBHARDT, NEUHAUS et al.) als Persantin in die Klinik eingeführt worden. Verschiedene Autoren (KADATZ, ANTONI et al., KIESE et al., WETZLER, SIESS) haben in tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen außer einer Steigerung der Coronardurchblutung eine Verbesserung der Kontraktionskraft des Herzens durch Persantin nachgewiesen. So konnten HOCHREIN et al. an herzgesunden und herzkranken Patienten zeigen, daß nach einmaliger Gabe von Persantin bei gleichbleibender Herzfrequenz und unverändertem Blutdruck das Minutenvolumen um etwa 25% gesteigert wird. GEBHARDT fand an mit Persantin-haltiger Blut-Locke-Lösung perfundierten, isolierten Kaninchenherzen ein auf 130% erhöhtes Schlagvolumen, wobei Blutdruck und Frequenz unverändert blieben. NEUHAUS et al. fanden nach oraler Langzeitbehandlung mit Persantin an Hunden eine deutlich verlängerte Überlebenszeit der Herzen, wenn die Aorta abgeklemmt wurde.

Die Steigerung der Kontraktionsleistung des Herzens durch Persantin ohne wesentliche Beeinflussung von Blutdruck und Frequenz deutet auf einen direkten Angriffspunkt im Herzmuskelstoffwechsel hin. In Arbeiten von LAMPRECHT et al., HASSELBACH, HOCKERTS und BÖGELMANN, LAUDAHN und SIESS wird der Wirkungsmechanismus von Persantin in einer Beeinflussung des oxydativen Zellstoffwechsels vermutet. Besonders deutlich wird die Kontraktionsleistung des insuffizienten Herzens durch Persantin verbessert. So fanden HOCKERTS und BÖGELMANN den nach hypoxischer Schädigung von Hundeherzen erniedrigten ATP-Gehalt nach Gaben von Persantin deutlich erhöht. Nach LAUDAHN bewirkt Persantin eine Steigerung der ATP-Synthese geschädigter

Sarkosomen bei unverändertem Sauerstoffverbrauch, d.h. eine Verbesserung des P/O Quotienten. SIESS konnte an definierten Erschöpfungszuständen, die mit Schwund der energiereichen Phosphate einhergehen, nachweisen, daß Persantin im erschöpften Herzmuskel zu einer gesteigerten Bildung von energiereichen Phosphaten führt.

Zur Klärung der Frage, ob Überlebenszeit und Energiestoffwechsel des Herzens durch Vorbehandlung mit Persantin zu beeinflussen sind, erschienen Messungen der Überlebenszeiten und Bestimmungen der energieliefernden Substrate zweckmäßig.
Zur Beurteilung direkter Wechselbeziehungen zwischen Herzfunktion und Energiestoffwechsel unter definierten Temperaturbedingungen ist das isolierte, nicht perfundierte Herz besonders geeignet, da durch Fehlen sowohl mechanischer Belastung als auch nervaler Reize eine zusätzliche Beeinflussung der Meßgrößen vermieden wird.

METHODIK

Kaninchen von 2-3 kg Körpergewicht wurden mit Persantin vorbehandelt, das in einer Dosis von 1-1,5 mg/kg Körpergewicht 7 Tage lang zweimal und am 8.Tag nur 30 Minuten vor Versuchsbeginn i.m. injiziert wurde. Als Kontrollen dienten unbehandelte Kaninchen von entsprechendem Körpergewicht. Die Tiere wurden mit Heu, Trockenfutter (Universalkorn Kanin) und Wasser ad libitum ernährt. In Pentothalnarkose (30 mg/kg Körpergewicht) wurde eine Kanüle in die Trachea eingebunden. Unter Beatmung mit 100 % Sauerstoff wurde der Thorax durch mediane Sternotomie eröffnet. Nach Spaltung des Perikards wurde das Herz mit einem Scherenschlag von den großen Gefäßen abgetrennt. In der Versuchskategorie A wurden die Herzen sofort in flüssiger Luft eingefroren und die Vorhöfe und anhaftendes Blut entfernt.

Die Herzen der Versuchskategorie B dagegen wurden am Aortenstumpf angeschlungen und an einem Glasstab in einem doppelwandigen Glaszylinder befestigt. In der Wandung zirkulierte Wasser, dessen Temperatur bei 38° ± 0,2°C konstant gehalten wurde. Die Öffnungen des Glaszylinders waren zur Bildung einer feuchten Kammer oben und unten mit Filtrierpapier abgedeckt. Wiederholte Temperaturmessungen mit dem ELLAB-Temperaturmessgerät (Elektrolaboratoriet, Kopenhagen) ergaben, daß die Temperatur des Herzens trotzdem innerhalb weniger Minuten auf 30° ± 2° C absank. Spätestens 2 Minuten nach Versuchsbeginn wurden die Herzkontraktionen auf ein Schleifenkymographion übertragen, dessen Schreibhebel durch ein erbsgroßes Wachskügelchen beschwert war. Die Umlaufgeschwindigkeit betrug 30 mm pro Minute, die Zeit wurde alle 2 Sekunden markiert. Zur Verdeutlichung der Kontraktionsform wurde die Umlaufgeschwindigkeit wiederholt auf 75 mm/min erhöht. Die Herzen blieben bis zum Eintritt des Erschöpfungsstillstandes, aber niemals länger als 30 Minuten im Versuch.

Nach Entnahme eines Papillarmuskels zur histologischen Untersuchung wurden die Herzkammern wie in der Versuchskategorie A in flüssiger Luft eingefroren. Das tiefgefrorene Gewebe wurde in einem vorgekühlten Mörser zerkleinert. Davon wurde eine Gewebsprobe unter Zugabe von 5 ml 0,3 molarer eisgekühlter Perchlorsäure homogenisiert und das Homogenat in eisgekühlten Zentrifugengläsern in der Kühlzentrifuge bei 5000 g zentrifugiert. In aliquoten Teilen des Zentrifugates wurden die Adeninnukleotide (ATP, ADP, AMP) und die Milchsäure im optischen Test (Biochemica Boehringer) bestimmt. Das Glykogen einer gesonderten Gewebsprobe wurde durch Vorbehandlung mit 30%-iger Kalilauge nach GOOD et al. in Glukose überführt. Die Bestimmung der Glukose erfolgte nach dem von PARK und

von PARK u. JOHNSON angegebenen Verfahren. Alle Konzentrationen sind in µmol pro kg Ventrikelfeuchtgewebe angegeben. Da Phosphocreatin nach Eintritt totaler Kontraktionsinsuffizienz bzw. nach 30 Min. Versuchsdauer nur in Spuren, wenn überhaupt, nachgewiesen werden konnte, wurde auf die Wiedergabe dieser Werte verzichtet. Bei der Auswertung der Mechanogramme wurden die Kontraktionsamplituden gemessen, die Herzschläge in Zeitabständen von 5 Min. gezählt und die Überlebenszeiten errechnet. Wenn das Herz vor Ablauf von 30 Min. Versuchsdauer stillstand, wurde der Zeitpunkt 30 sec. danach als Ende der Überlebenszeit gewertet. Nach Berechnung der Mittelwerte und ihrer mittleren Fehler wurden signifikante Unterschiede der Meßwerte mit Hilfe des t-Testes nach den Fischer-Tabellen ermittelt.

ERGEBNISSE

Abb. 1 zeigt die prozentualen Veränderungen der Kontraktionsamplituden in Abhängigkeit von der Zeit nach Versuchsbeginn. Dabei sind die Ausgangswerte der Kontraktionsamplituden gleich 100% gesetzt. Der Vergleich der Versuchsreihen ohne und mit Persantinvorbehandlung (Gruppe III u. IV der Versuchskategorie B) zeigt innerhalb der ersten 10 Minuten nach Versuchsbeginn keine bedeutsamen Unterschiede. Nach 15 Minuten sind die Kontraktionsamplituden der Herzen der Persantingruppe jedoch doppelt so hoch wie die der Kontrollen. Über diesen Zeitpunkt hinaus sind wegen der unregelmäßigen Herztätigkeit und geringen Amplitudenhöhe der Kontrollgruppe exakte Vergleichsangaben zu den noch meßbaren Amplituden der Persantingruppe nicht möglich. Die Herzfrequenz war nach Vorbehandlung mit Persantin nicht wesentlich beeinflußt.

Die Überlebenszeiten betragen für die Herzen mit Persantinvorbehandlung 27,3 ± 0,8 Minuten, für die Herzen ohne Vorbehandlung 22,7 ± 1,1 Minuten. Diese Verlängerung der Überlebenszeit unter dem Einfluß des Persantins ist signifikant ($P < 0{,}001$). Der Vergleich von drei Beispielen typischer Mechanogramme beider Gruppen in den Abb. 2 und 3 verdeutlicht den Persantineffekt. Wie aus zwei Mechanogrammen der Persantingruppe ersichtlich, sind nach 30 Minuten Versuchsdauer noch regelmässige Kontraktionen nachweisbar, wobei 25 Minuten nach Versuchsbeginn Frequenz und Amplitudengröße etwa den 20 Minutenwerten der unbehandelten Herzen entsprechen.

Die Ergebnisse der chemischen Analysen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. In der Versuchskategorie A wurde 2 Minuten nach Versuchsbeginn der ATP-Gehalt der mit Persantin vorbehandelten Herzen deutlich erhöht gefunden ($P < 0{,}01$). Der ADP-Anteil liegt deutlich niedriger als bei den Kontrollen ($P < 0{,}01$). AMP-, Glykogen- und Milchsäurekonzentrationen

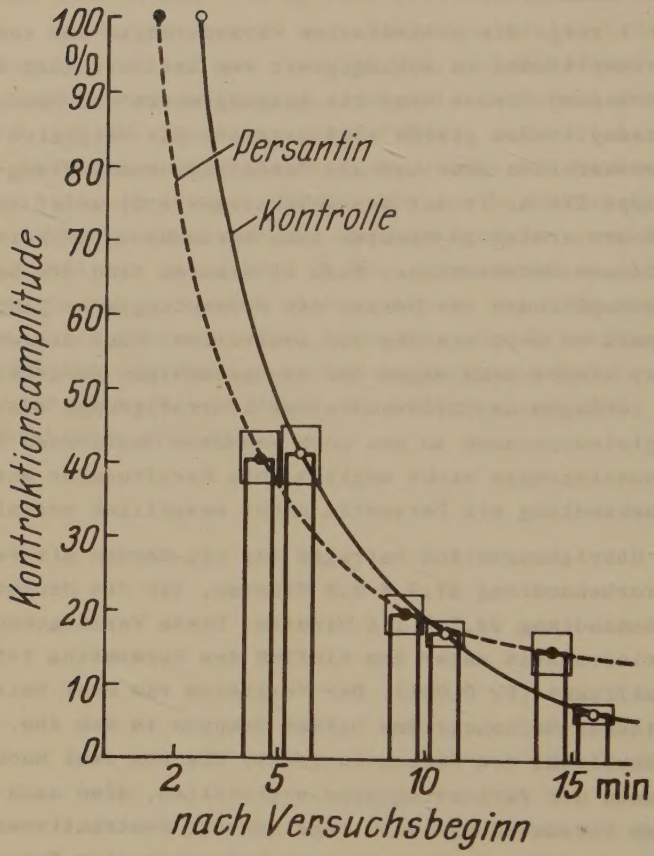


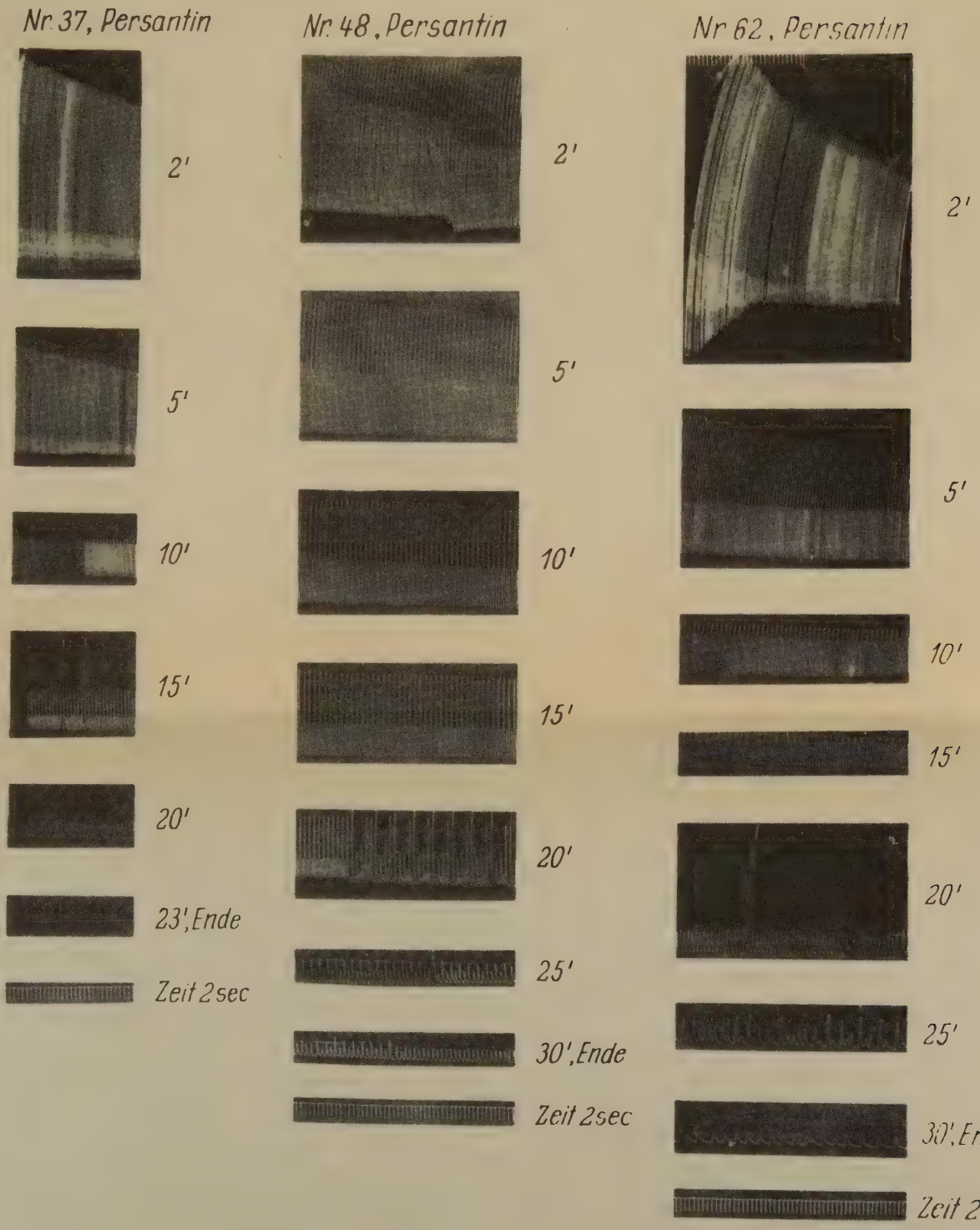
Abb.1 : Kontraktionsamplituden isolierter Kaninchenherzen ohne und mit Persantinvorbehandlung (7 Tage 2x täglich, am 8.Tag 1x 1-1,5 mg/kg Körpergewicht i.m.) in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Ausgangswerte der Amplituden = 100 %. Mittelwerte ± mittlerer Fehler von 17 Messungen.

Tabelle 1 Konzentrationen von Adeninnucleotiden (ATP, ADP, AMP), Glykogen und Milchsäure (MS) in µ mol/g Ventrikelfeuchtgewebe des isolierten Kaninchenherzens. Persantin-Gabe (1,0 - 1,5 mg/kg i.m.) 7 Tage lang 2x tgl., am 8. Tage 1x 30 Min. vor Versuchsbeginn

Gruppe	Behandlung	ATP	ADP	AMP	Glykogen als Glukose	MS
Kategorie A: 2 min. nach Versuchsbeginn						
I	Kontrollen	4,01* ±0,12 (15)	0,99 ±0,06 (16)	0,35 ±0,06 (14)	29,8 ± 1,8 (16)	4,5 +0,3 (16)
II	Persantin	4,92 ±0,16 (11)	0,62 ±0,06 (12)	0,43 ±0,17 (12)	31,8 ± 3,1 (11)	3,2 ±0,4 (12)
Kategorie B: bei Erschöpfungsstillstand bzw. 30 min nach Versuchsbeginn						
III	Kontrollen	2,25 ±0,06 (13)	1,11 ±0,05 (17)	0,65 ±0,04 (17)	15,6 ± 1,6 (14)	26,3 ± 0,9 (17)
IV	Persantin	2,32 ±0,08 (17)	0,94 ±0,06 (16)	0,48 ±0,05 (16)	12,8 ± 1,6 (16)	20,2 ± 1,3 (16)

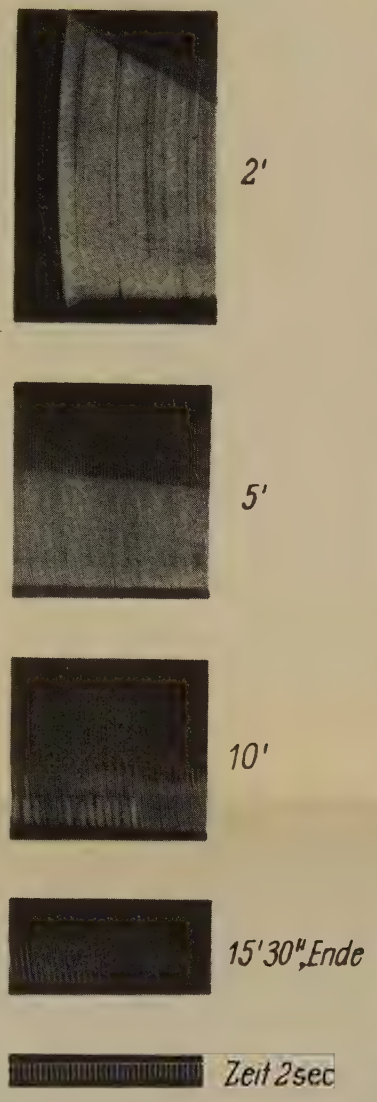
* Mittelwert ± mittlerer Fehler
( ) Anzahl der Messungen

Mechanogramme isolierter Kaninchenherzen
bis zum Erschöpfungsstillstand bzw 30 min nach Versuchsbeginn
(mit Persantin-Vorbehandlung)

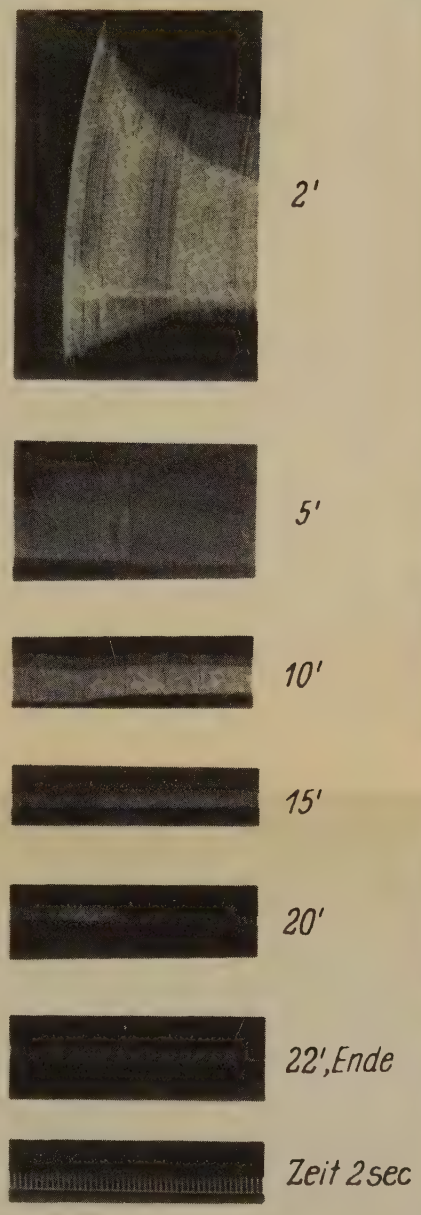


Mechanogramme isolierter Kaninchenherzen bis zum Erschöpfungsstillstand (ohne Vorbehandlung)

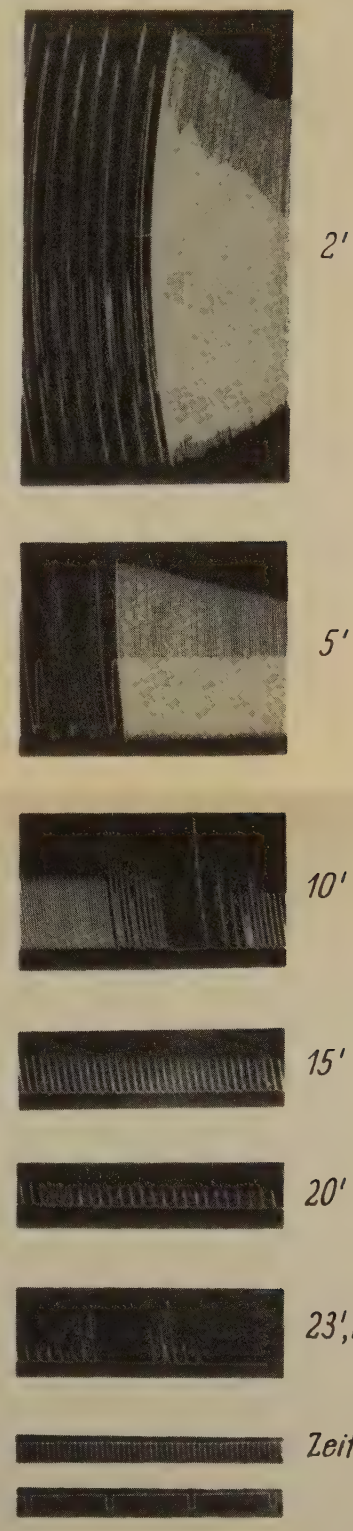
Nr. 143, Kontrolle



Nr. 117, Kontrolle



Nr. 146, Kontrolle



beider Versuchsreihen lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen.
In der Versuchskategorie B dagegen wurden nach Eintritt völliger Kontraktionsinsuffizienz bzw. 30 Minuten nach Versuchsbeginn bei verlängerten Überlebenszeiten nach Persantinvorbehandlung im Vergleich mit den Kontrollherzen fast gleiche Endkonzentrationen an ATP gefunden. ADP und AMP liegen in beiden Gruppen etwas höher als in der Versuchskategorie A. Der Milchsäureanstieg der Herzen der Persantingruppe ist deutlich geringer als in der Kontrollgruppe ($P < 0{,}001$). Die Glykogenkonzentrationen zeigen bei großer Streuung der Einzelwerte keine signifikanten Unterschiede und sind gegenüber der Versuchskategorie A um mehr als 50% erniedrigt.

DISKUSSION

KUNZ, MÜLLER u. SIESS berichten, daß Persantin in den Mitochondrien der Herzmuskelzelle angereichert wird. Im Herzmuskel liegt Persantin, besonders bei niedriger Dosierung, in 100% höherer Konzentration vor als im Skelettmuskel. BEISENHERZ et al. zeigten, daß Persantin zwar nicht kumuliert, aber doch durch wiederholte Medikation eine gleichmässige Konzentration erreicht werden kann. Nach peroralen Gaben von 3 mal 25 mg Persantin wurde beim Menschen eine gleichbleibende Konzentration von 0,5 γ pro ml im Serum nachgewiesen. Die mehrtägige Vorbehandlung mit Persantin in den vorliegenden Versuchen kann folglich eine Anreicherung der Substanz im Herzmuskel erwarten lassen.

Im bisherigen Schrifttum haben verschiedene Autoren (ANTONI et al. u. Mitarb., GEBHARDT, KADATZ u. SCHRÖTER, KIESE et al., NEUHAUS et al., SIESS, WETZLER) über einen positiv-inotropen Persantineffekt berichtet. In

Übereinstimmung mit diesen Befunden äußerte sich in den vorliegenden Versuchen die Verbesserung der Kontraktionskraft durch Persantin besonders deutlich 15 Minuten nach Versuchsbeginn in einer doppelt so hohen Kontraktionsamplitude ohne bedeutsame Änderung der Herzfrequenz. Die Überlebenszeiten der Herzen mit Persantin-Vorbehandlung waren im Vergleich mit den Kontrollen signifikant verlängert.

Die Steigerung der Herzleistung wird erklärt durch den deutlich vermehrten ATP-Gehalt der Herzen der Persantingruppe. Daß es sich bei dem höheren ATP-Wert der Persangruppe (II) in Versuchskategorie A um eine tatsächliche Verbesserung der Energiebilanz handelt, zeigt der ATP/ADP Quotient von 7,99 (4,92/0,616) im Vergleich zu dem der Kontrollgruppe von 4,05 (4,0 1/0,989). LAUDAHN beobachtete eine Steigerung der ATP-Synthese durch Persantin an geschädigten Herzmuskelmitochondrien . HOCKERTS und BÖGELMANN und SIESS bestätigen die fördernde Wirkung dieser Substanz auf die ATP-Synthese an hypoxisch geschädigten Hundeherzen und isolierten Herzpräparaten. GERLACH u. DEUTICKE fanden in Versuchen mit isolierten Rattenherzen nach einmaliger Persantingabe eine leichte Steigerung des ATP- und ADP-Gehaltes ohne Änderung der Summe der vorhandenen Nucleotide.

Am Ende der unterschiedlich langen Überlebenszeiten der Herzen ohne und mit Persantin-Vorbehandlung wurden fast gleiche Endkonzentrationen an ATP nachgewiesen, die im Mittel um 50-60% unter dem Ausgangswert lagen. In einer vergleichbaren Versuchsanordnung fand SIESS nach 25 Minuten Anoxie bei einer Wasserbadtemperatur von 30°C in isolierten Meerschweinchenvorhöfen eine entsprechende Verminderung der ATP-Konzentration.
Die Milchsäurekonzentrationen lagen in der Persantingruppe nach eingetretenem Erschöpfungsstillstand bzw. nach 30 Minuten Versuchsdauer deutlich niedriger als in der Kontroll-

gruppe. Von KUNZ, SCHMID u. SIESS wurde ein verminderter Milchsäureanstieg bei gleichzeitig gesteigertem Glukoseverbrauch in Anaerobiose und Hypoxie durch Persantin beobachtet und eine wasserstoff- oder elektronenübertragende Stoffwechselfunktion des Persantins diskutiert, die mit der chemischen Struktur zu erklären wäre. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung von SIESS, daß der bei Erstickung und gleichzeitiger Blockierung der Brenztraubensäurebildung mit Natriumfluorid eintretende DPNH-Anstieg durch Persantin verhindert wird. Da ein stöchiometrischer Verbrauch von Persantin bisher nicht nachgewiesen wurde, könnte eine katalytische Wirkung auf den Energiestoffwechsel angenommen werden. Die ATP-Zunahme in den mitgeteilten Ergebnissen zeigt, daß bei diesem Vorgang Energie gewonnen wird. Eine Wasserstoff-übertragende Funktion des Persantins würde auch den verzögerten Milchsäureanstieg in der mit dieser Substanz vorbehandelten Versuchsgruppe erklären.

Durch seinen günstigen Einfluss auf den Energiestoffwechsel gewinnt Persantin für die Herzchirurgie praktische Bedeutung. Die operative Korrektur von Herzanomalien muß oftmals bei induziertem ischämischen Herzstillstand vorgenommen werden. Die Klinik hat gezeigt, daß ein bereits vorgeschädigtes Herz mit einem geringen Energievorrat, etwa der rechte Ventrikel bei einer ausgeprägten Pulmonalstenose, durch zusätzliche Belastung besonders gefährdet ist. Die Wiederbelebungszeit, d.i. die maximal zulässige Dauer der Ischämie ohne irreparable Herzschädigung solcher Herzen ist oftmals durch mangelnde Energiereserven verkürzt. VOSS, SCHOEN u. BECKER weisen zur Verlängerung der Wiederbelebungszeit auf die Auffüllung der Glykogenreserve des Herzmuskels durch präoperative Glukosezufuhr, Senkung des Energieverbrauches durch Dämpfung der Schilddrüsenfunktion mit anorganischem Jod und Erhöhung des Nutzeffektes der anaeroben Glykolyse (SIESS) durch Persantin hin.

Nach den mitgeteilten Ergebnissen ist anzunehmen, daß Persantin zur Verbesserung der Energiereserven vor Herzoperationen und der Kontraktionsleistung in der postoperativen Erholungsphase von Nutzen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Kaninchen von 2-3 kg Körpergewicht wurden 7 Tage lang zweimal täglich und am 8. Tag nur 30 Minuten vor Versuchsbeginn mit 1 bis 1,5 mg/Kg i.m. vorbehandelt. Nach Behandlung mit Persantin waren die Überlebenszeiten der isolierten, nicht perfundierten Herzen im Vergleich mit den Kontrollen deutlich verlängert. Die Ausgangskonzentrationen von ATP wurden in den Herzen der Persantingruppe deutlich erhöht gefunden. Bei unterschiedlich langen Überlebenszeiten waren die ATP-Endkonzentrationen in der Persantin- und Kontrollgruppe fast gleich. Nach Eintritt völliger Kontraktionsinsuffizienz bzw. nach 30 Minuten Versuchsdauer war der Milchsäuregehalt der Herzen in der Persantingruppe deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung von Befunden anderer Autoren wird der Wirkungsmechanismus des Persantins diskutiert.

LITERATUR

1. ANTONI, H.
ENGSTFELD, G. u.
GRETEN, H.
Die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin auf Erregungsablauf und Kontraktilität isolierter Papillarmuskeln und Vorhoftrabekel.
Arzneim. Forsch. 8, 706 (1963).

2. BEISENHERZ, G.,
KOSS, F. W.,
SCHÜLE, A.,
GEBAUER, J.,
BÄRISCH, R. u.
FRÖDE, R.
Das Schicksal des 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin im menschlichen und tierischen Organismus.
Arzneim. Forsch. 10, 307 (1960).

3. BRETSCHNEIDER, H.J.
Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz.
Dtsch.med. Wschr. 86, 1649 (1961).

4. BRETSCHNEIDER, H. J.,
FRANK, A.,
BERNHARD, U.,
KOCHSIEK, K. u.
SCHELER, F.
Die Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.

5. FISCHER, F. G.,
ROCH, J.
Über Pyrimido-pyrimidine. I. Liebigs Ann. Chem. 572, 217 (1951).

6. GEBHARDT, W.
Die Wirkung des 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)pyrimidin auf die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Warmblüterherzens.
Arzneim.Forsch. 11, 957 (1961).

7. GERLACH, E.
DEUTICKE, B.
Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von 2,6-Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzneim. Forsch. 13, 48 (1963).

8. GOOD, C.A.
KRAMER, H.
SOMOGYI, M.

The determination of glycogen.
J.Biol.Chem. 100, 485 (1953).

9. HASSELBACH, W.

Kontraktile Strukturen des Herzmuskels und Kontraktionszyklus.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27, 114 (1961).

10. HOCHREIN, H.,
SCHNEIDER, K.W. u.
SELL, R.

Über die Wirkung von 2,6-Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf das suffiziente und insuffiziente Herz.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Pathol. u. Pharmak. 243, 119 (1962).

11. HOCKERTS, Th.
BÖGELMANN, G.

Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino) -4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)pyrimidin auf Herz und Kreislauf.
Arzneim. Forsch. 9, 47 (1959).

12. KADATZ, R.

Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin.
Arzneim. Forsch. 9, 39 (1959).

13. KADATZ, R.
SCHRÖTER, H.W.

Experimentelle Untersuchungen eines neuen Medikamentes zur Herztherapie.
Med. et Hyg. 20, 233 (1962).

14. KIESE, M.
LANGE, G. u.
RESAG, K.

Die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und des gesunden Herzmuskels.
Ztschr.f.d.ges. exp. Medizin, Bd. 132, H. 5, 426 (1960).

15. KUNZ, W.
MUELLER, E. u.
SIESS, M.

Die Verteilung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido(5,4-d)pyrimidin im Organismus und in der Herzmuskelzelle von Ratten und Mäusen.

Arzneim. Forsch. 3, 179(1963).

16. KUNZ, W.,
SCHMID, W. u.
SIESS, M.

Untersuchungen zur Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin auf den Herzstoffwechsel.

Arzneim. Forsch. 12, 1098(1962).

17. LAMPRECHT, W.
MICHAL, G. u.
NÄGLE, S.

Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels.

Klin. Wschr. 39, 358 (1961).

18. LAUDAHN, G.

Die Wirkung von Persantin auf Herzmuskel-Sarkosomen.

Sep. Experientia 17, 415 (1961).

19. NEUHAUS, G.
NASSERI , M.
FIEDLER, E. u.
SEKI,I.

Die Wirkung peroraler Langzeitbehandlung mit Persantin bei Hunden auf die coronare Durchblutung in Ruhe, nach Noradrenalin und auf die Überlebenszeit des Herzens nach totaler Aortenabklemmung.

Ztschr. f.d. ges. exp. Medizin, 137, 574 (1963).

20. PARK, J.T.
JOHNSON, M.

A submicrodetermination of glucose.

J. Biol. Chem. 181, 149 (1949).

21. SIESS, M.

Untersuchungen zur Beeinflussung des Energiestoffwechsels am erschöpften Herzvorhofpräparat.

Verh. dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch., 27. Tg., 259 (1961).

22. SIESS, M.

Funktion und Energiestoffwechsel des erschöpften Herzmuskels unter der Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin.

Arzneim. Forsch. 12, 683 (1962).

23. VOSS, R.
SCHOEN, H.R.
BECKER, W.H.

Pharmakologische Möglichkeiten zur Verlängerung der Wiederbelebungszeit des Herzens nach Kreislaufunterbrechung in Normothermie.

Thorax. Chir. 11, 2 (1963).

24. WETZLER, K.

Die von der Dosis abhängige Wirkung des 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Kaltblüterherzens.

Arzneim.Forsch. 11, 943 (1961).

Herrn Priv.Dozent Dr. med. B. Hölscher möchte ich für die Überlassung des Themas der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. Dr. K. Freudenberg danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

L e b e n s l a u f

Am 1. Februar 1937 wurde ich als zweiter Sohn des Arztes Dr. med. Hans-Wilhelm Thiel und seiner Ehefrau Dr. med. Liselotte, geb. Knoth, in Kohlfurt bei Görlitz in Schlesien geboren. Ich bin evangelisch und habe noch drei Geschwister.

1943 wurde ich in die Volksschule Kohlfurt aufgenommen. Nach der Flucht besuchte ich ab 1945 die Volksschule in Quedlinburg.

1950- 55 Besuch der Upland-Schule in Villingen mit Abschluß der mittleren Reife.

1955 wechselte ich auf das Realgymnasium Alte Landesschule Korbach über und bestand das Abitur im März 1958.

Von 1958- 61 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg Medizin und Sportmedizin. Nach 5 Semestern bestand ich dort das Physikum mit der Note "gut".

Von 1961- 64 studierte ich Medizin an der Freien Universität zu Berlin, meldete mich im Sommer 1963 zum Staatsexamen, das ich am 5. März 1964 mit der Note "gut" bestand.

Seit dem 1. 6. 1964 arbeite ich als Medizinalassistent an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin.

Seit 1962 arbeite ich an der Chirurgischen Universitätsklinik an meiner Doktorarbeit und führte die experimentellen Untersuchungen im wesentlichen während meiner Studienzeit durch.